



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de Grado

## **Absorción intestinal de la glucosa. Transportadores de glucosa**

Autor/es

**Cristina MILLÁN SILGADO**

Director/es

**Dr. José Emilio Mesonero Gutiérrez**

Facultad de Veterinaria  
2015

---

## **DATOS PERSONALES**

***Apellidos:*** MILLÁN SILGADO

***Nombre:*** Cristina

***DNI:*** 25202479E

***Dirección:*** C/ Mosén José Bosqued, 18, 3°C. 50011-Zaragoza

***Teléfono:*** 695867500

***Correo electrónico:*** cms\_crix29@hotmail.com

# Índice

---

<b>1. RESUMEN</b>	1
<b>2. SUMMARY</b>	2
<b>3. INTRODUCCIÓN</b>	3
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	4
<b>5. METODOLOGÍA</b>	4
<b>6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	5
6.1. La glucosa: generalidades	5
6.2. El intestino delgado	6
6.3. La digestión de los polisacáridos	8
6.4. Estructura de los transportadores y su clasificación	10
6.5. Modelos de absorción intestinal de la glucosa	19
6.6. Patologías asociadas con la absorción intestinal de azúcares	28
<b>7. CONCLUSIONES</b>	31
<b>8. CONCLUSIONS</b>	32
<b>9. EVALUACIÓN DE LA ASIGNATURA</b>	33
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	34

# 1. Resumen

---

La glucosa es una fuente de energía necesaria para el organismo, por ello su proceso de absorción intestinal es de gran importancia. Debido a que muchos de los carbohidratos ingeridos en la dieta se encuentran en forma de polisacáridos o disacáridos, es necesario una digestión previa mediante enzimas específicos para obtener formas simples de monosacáridos (glucosa, galactosa, fructosa), que sí podrán entonces atravesar las membranas celulares mediante transportadores específicos. Estos transportadores se clasifican en dos grandes familias, la familia de los GLUTs (transportadores de difusión facilitada de glucosa) y la familia de los SGLTs (transportadores activos de glucosa dependientes de sodio). Existe una gran variedad de transportadores de glucosa distribuidos ampliamente por todos los tejidos, pero esta revisión se centra en aquellos presentes en los enterocitos, las células absortivas del epitelio intestinal. Allí se localizan fundamentalmente los transportadores SGLT1, GLUT2 y GLUT5.

En el proceso de la absorción intestinal de los azúcares, SGLT1 juega un papel fundamental. Presente en la membrana apical de los enterocitos introduce glucosa y galactosa, iniciando una señal de translocación para GLUT2, que se desplaza a la membrana apical para facilitar el transporte; la fructosa se transportaría por el GLUT5. Posteriormente, todos los monosacáridos son transportados hacia la circulación sanguínea mediante el GLUT2, localizado en la membrana basolateral. GLUT7, GLUT8 y GLUT12, recientemente identificados en estas células, podrían participar en el proceso de absorción, si bien actualmente se desconoce exactamente cuál es su papel.

El conocimiento de estos transportadores de azúcares permite comprender la fisiología del proceso de absorción intestinal, así como procesos patológicos asociados a ellos, como los síndromes de malabsorción, facilitando tratamientos que incluyen la simple modificación de la dieta ingerida.

## 2. Summary

---

Glucose intestinal absorption is an important process since glucose is an energy source necessary for the organism. Due to the fact that most of the ingested carbohydrates in our diets are found as polysaccharides or disaccharides, specific enzymes must previously act to digest them, obtaining some monosaccharides (glucose, galactose, and fructose) then, being able to cross cellular membranes using specific transporters. Sugar transporters are classified into two major families, SGLT (Na<sup>+</sup>-coupled glucose cotransporters), and GLUT (Glucose transport facilitators). A wide variety of these glucose transporters covers all body tissues; however, this present review focuses on these ones located in the enterocytes, which are the absorptive cells of the intestinal epithelium. Some transporters such as SGLT1, GLUT2 and GLUT5 are mainly located on it.

SGLT1 plays an important role during the sugar absorption process, inducing glucose and galactose absorption, producing a rapid trafficking of GLUT2 to the apical membrane to improve the transport; fructose is transported by GLUT5. Subsequently, all the monosaccharides are transported to the bloodstream with GLUT2 in the basolateral membrane. GLUT7, GLUT8 and GLUT12 transporters, which are recently identified in these intestinal cells, might be involved in the absorption process, although little is known about its function.

Knowledge about these sugar transports makes easier to understand the physiology of intestinal absorption process, as well as pathological processes such as the malabsorption syndrome, providing treatments that in this case, implies a simple modified diet.

### 3. Introducción

---

La glucosa es la principal sustancia utilizada por la mayoría de las células del organismo para proporcionar la energía necesaria requerida para llevar a cabo sus funciones; y aunque el organismo es capaz de sintetizar glucosa a partir de otros sustratos, normalmente es a través de la dieta que se ingieren las cantidades necesarias, incluso en muchas ocasiones en exceso.

En nuestra dieta, la mayoría de los carbohidratos ingeridos se presentan en formas complejas que necesitan ser sometidos a procesos enzimáticos, más o menos complejos en función del carbohidrato, para generar formas simples, los monosacáridos como la glucosa.

La absorción intestinal de la glucosa es un elemento clave en el proceso nutricional de un individuo, y su conocimiento y comprensión es necesario para la elaboración de dietas o alimentos que mejor lo puedan aportar. También es necesario para encontrar explicaciones a ciertas patologías, como algunos síndromes de malabsorción.

Curiosamente, la glucosa, a pesar de ser un elemento utilizado por la mayoría de las células, necesita de mecanismos transportadores para poder entrar y salir de estas células, ya que su estructura química le impide su paso por simple difusión a través de la bicapa lipídica. En las células eucariotas, los transportadores de glucosa son capaces de transportar únicamente estructuras simples de carbohidratos.

En este trabajo se presenta una revisión de la digestión y absorción de azúcares en el intestino, con especial interés en la glucosa. Para ello se exponen los diferentes transportadores que pueden llevarla de un lado a otro de la membrana, y como estos transportadores funcionan en el enterocito para facilitar y adecuar el proceso absorbente a las necesidades del individuo.

## 4. Justificación y Objetivos

---

En función de lo indicado anteriormente sobre la importancia de la glucosa y de su absorción intestinal para que las células del organismo puedan disponer de ella para su funcionamiento, se realizó la propuesta de este trabajo para actualizar los conocimientos de los mecanismos implicados en el paso de la glucosa a través de la membrana celular, y en concreto en las células epiteliales intestinales.

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica sobre la absorción de glucosa en el intestino y los mecanismos de transporte implicados en dicho proceso, de tal manera que podamos:

- Caracterizar los transportadores implicados en la absorción intestinal de glucosa.
- Explicar el modelo de absorción de la glucosa intestinal mediante la interacción de diferentes transportadores.
- Relacionar los transportadores intestinales de glucosa y su absorción con determinadas patologías.

## 5. Metodología

---

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos científicos relacionados con los transportadores de glucosa y el proceso de absorción intestinal de la misma. Dada la amplia bibliografía existente sobre el tema y su ámbito biomédico, para la búsqueda de información se ha utilizado mayoritariamente PubMed, un motor de búsqueda de acceso libre a la base de datos MEDLINE especializada en ciencias de la salud, y con más de 25 millones de referencias bibliográficas. MEDLINE es una base de datos de bibliografía biomédica producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. También se utilizaron otras bases de datos, como ScienceDirect y Scopus, así como diferentes libros de texto.

La búsqueda de información se realizó utilizando las siguientes palabras clave (en español e inglés): Glucosa y/o Transporte y/o Intestino y/o Absorción y/o Azúcares y/o Transportadores

En la revisión se seleccionaron inicialmente aquellos comprendidos en los últimos 15 años, y que por su título tenían mayor relevancia con el tema de trabajo.

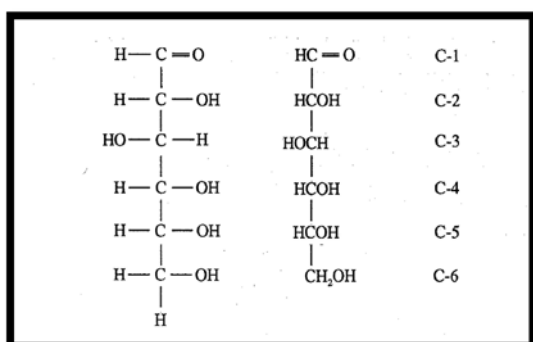
## 6. Resultados y Discusión

### 6.1. La glucosa: generalidades

Los carbohidratos constituyen la fuente de calorías más abundante en todos los estados de nuestra vida (Wright et al. 2003) y, su oxidación es la principal ruta de obtención de energía en la mayoría de las células no fotosintéticas (Nelson et al., 2005). Así, de entre los componentes biológicos encontrados en la tierra, la glucosa es uno de los más cruciales para la vida (Galant et al., 2015).

Los carbohidratos que ingerimos en la dieta abarcan los monosacáridos (glucosa, fructosa y galactosa), los disacáridos (lactosa, sacarosa), así como también polisacáridos complejos. Previamente a su absorción, la mayoría de los carbohidratos serán digeridos por la amilasa salival y pancreática, degradados posteriormente en monosacáridos por ciertas enzimas en el intestino (Drozdowski et al., 2006).

Los monosacáridos, también denominados azúcares simples, consisten en una sola unidad de polihidroxialdehído o cetona y, son moléculas que no pueden ser degradadas a moléculas de carbohidratos más simples por hidrólisis. La D-glucosa, el carbohidrato más abundante, es al mismo tiempo un polialcohol y un aldehído, y es clasificada como una aldosa (**Figura 1**). A la glucosa presente en la naturaleza se le denomina D-glucosa, pero también existe otra forma molecular, la L-glucosa, que es su imagen especular. Los monosacáridos significativos en nuestra dieta, la glucosa, galactosa y la fructosa, no necesitan ser digeridos antes de su absorción intestinal (BeMiller et al., 2000).



**Figura 1.** Cadena abierta de la D-glucosa. Tomado de BeMiller et al., 2000.

La glucosa no es un nutriente esencial, a pesar de su importancia en el aporte calórico, aunque sí que jugaría un papel crucial para la regulación de la glucosa plasmática (Wright et al. 2003). La D-glucosa o dextrosa está presente de forma natural en la miel y en las frutas, verduras y hortalizas que ingerimos en la dieta, además la



industria alimentaria utiliza la glucosa en la elaboración de bebidas, productos de panadería y de confitería principalmente (Gil-Hernández, 2010).

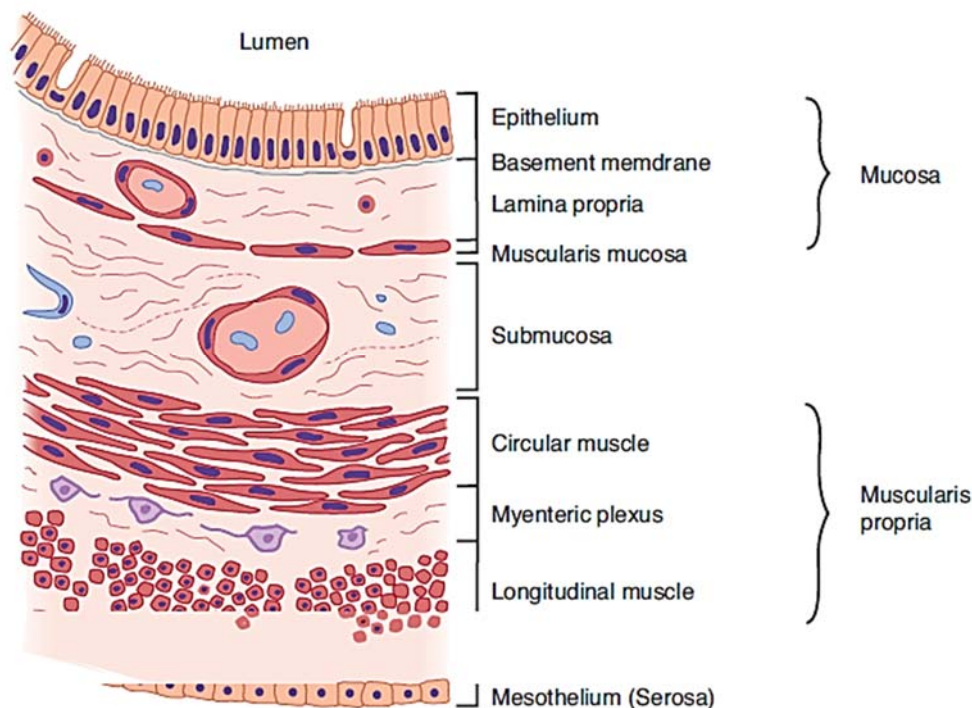
La fructosa, es un monosacárido encontrado de manera natural en pequeñas cantidades en algunas frutas y vegetales, y en la miel. También está presente en mayores cantidades como edulcorante en muchos productos alimenticios procesados, generalmente como sacarosa o como sirope de maíz rico en fructosa (DiNicolantonio et al., 2015; Jones et al., 2011).

Los oligosacáridos, contienen de 2 a 20 unidades de glucosa unidas por enlaces glicosídicos (BeMiller et al., 2000). Los más abundantes son los disacáridos, formados por dos unidades de monosacárido. La sacarosa (azúcar de caña), está compuesta por los azúcares D-glucosa y D-fructosa, mientras que la lactosa, presente de manera natural en la leche, producirá D-galactosa y D-glucosa tras su hidrólisis. Por último, el disacárido maltosa, que está compuesto por dos monosacáridos de D-glucosa, y sería obtenido a partir de la hidrólisis del almidón (Nelson et al., 2005). De importante mención son los edulcorantes artificiales, que se agregan a los alimentos y a las bebidas para proporcionar un sabor dulce sin el agregado de calorías, imitando a la sacarosa, pero contribuyendo muy poco al metabolismo energético (Voet et al., 2007).

Los polisacáridos son polímeros de monosacáridos (BeMiller et al., 2000). La glucosa se encuentra en su forma polimérica como almidón y celulosa en los vegetales, y como glucógeno en los animales (Gil-Hernández, 2010).

## 6.2. El intestino delgado

La pared del intestino tubular consiste en un conjunto de capas formadas por células especializadas: la mucosa, la submucosa, las capas musculares circular y longitudinal, y la serosa. La mucosa es la capa más interna del intestino delgado, y consta del **epitelio**, la lámina propia y de la muscularis mucosae (Koeppen et al., 2009) (**Figura 2**). El epitelio tiene muchas funciones, entre ellas, servir como barrera para el medio, realizar de la digestión y **absorción de nutrientes**, así como transportar solutos y electrolitos (Hamilton et al., 2013). Consta de unas prolongaciones digitiformes hacia el exterior llamadas vellosidades, así como de invaginaciones llamadas criptas intestinales. Estas vellosidades incrementan el área de contacto de la mucosa, siendo beneficiosas para una mejor absorción de los nutrientes, estando recubiertas por un gran número de células epiteliales especializadas (Starr et al., 2007).



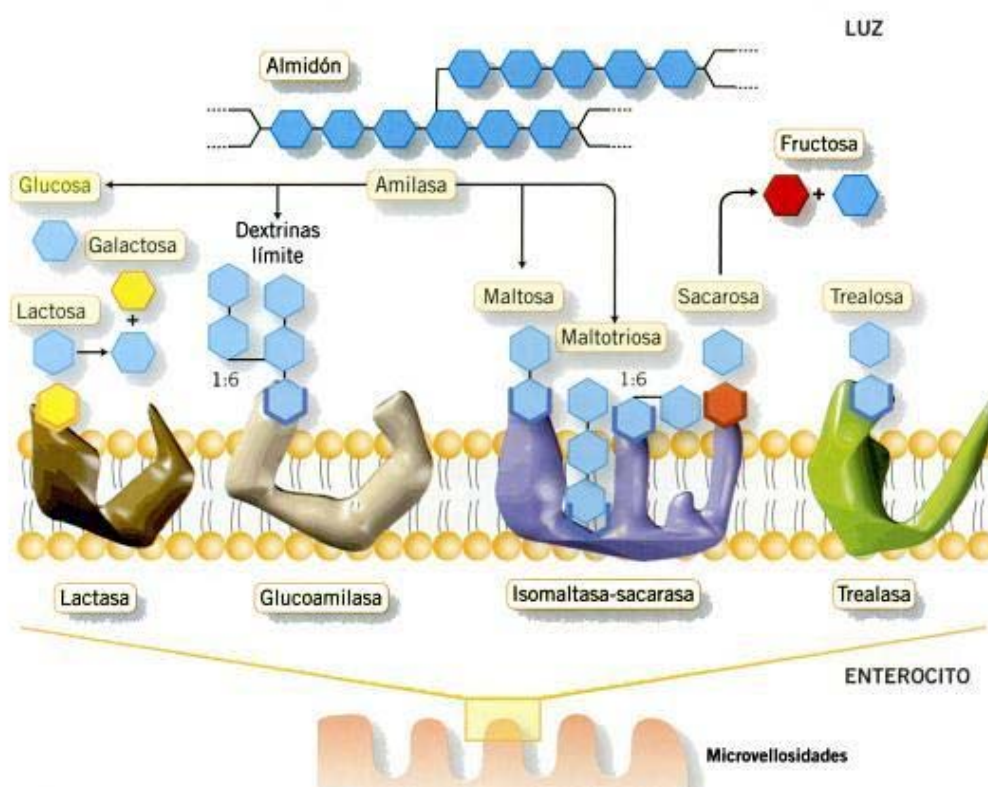
**Figura 2.** Organización de la pared intestinal en sus capas funcionales. Tomado de Barret et al., 2010.

Debido al continuo desgaste mecánico y químico por acción del contenido luminal, las células epiteliales de las vellosidades tienen una vida media corta, que oscila entre 4 y 6 días. Por ello, estas células son renovadas de manera periódica a partir de células indiferenciadas (células madre), situadas en la base de las criptas intestinales (Gil-Hernández, 2010). Se dividen varias veces en la cripta, y se van diferenciando durante el proceso de migración desde la cripta hasta que se localizan en el extremo superior de las vellosidades (Gil-Hernández, 2010).

Las células madre se pueden diferenciar en cuatro tipos celulares: los **enterocitos** (que representan más del 95% de las células en las vellosidades), las células caliciformes (que secretan moco), las células enteroendocrinas (que sintetizan y secretan una gran variedad de hormonas) y las células de Paneth (con una localización en el fondo de las criptas, junto con las células madre indiferenciadas; tienen una función defensiva y están implicadas en la inmunidad intestinal) (Gil-Hernández, 2010). Los enterocitos, localizados en las vellosidades, incrementan nuevamente la superficie de contacto con la luz intestinal gracias a las microvellosidades presentes en su membrana apical, que hace que esta estructura sea denominada como membrana del borde en cepillo.

### 6.3. La digestión de los polisacáridos

El proceso de la **digestión** de los carbohidratos es necesario porque los polímeros de glucosa no pueden atravesar las membranas celulares, ya que sólo las formas monoméricas de los azúcares (monosacáridos) disponen de transportadores intestinales que facilitan su llegada hasta la sangre (Levin, 1994). La digestión de los carbohidratos, se inicia en la boca por la actuación de la amilasa salival (ptialina) sobre el almidón tras la insalivación del bolo alimenticio (Levin, 1994).



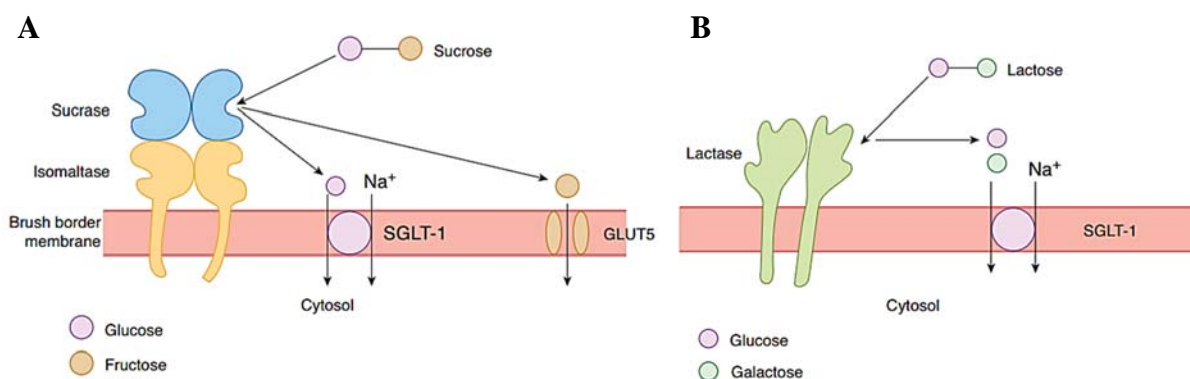
**Figura 3.** Digestión de los carbohidratos de la dieta. Tomada de Gil-Hernández, 2010.

El pH óptimo de la  $\alpha$ -amilasa salival es de 6,7 por lo que su acción será inhibida por el jugo gástrico al entrar en el estómago (Barrett et al., 2010). En el intestino delgado continuará la digestión del almidón y, tanto la  $\alpha$ -amilasa liberada por el páncreas como la salival, actuarán sobre los polisacáridos (Barrett et al., 2010); estas amilasas actúan sobre los enlaces  $\alpha(1-4)$  de los polisacáridos. La amilasa pancreática puede degradar completamente la amilosa del almidón hasta maltosa, pero solamente de manera parcial el glucógeno o la amilopectina. Así, el producto de la digestión parcial de la amilopectina y el glucógeno, dará lugar a maltosas, maltotriosas, isomaltosas y a las  $\alpha$ -dextrinas límite (Fornaguera et al., 2004). Las dextrinas límite son hidrolizadas

principalmente por la enzima glucoamilasa que actúa sobre aquellos enlaces  $\alpha(1-4)$ , mientras que sobre el enlace  $\alpha(1-6)$  actuaría la isomaltasa (Gil-Hernández, 2010) (**Figura 3**).

La sacarasa-isomaltasa, una glicoproteína transmembrana situada en la membrana apical del enterocito, degrada azúcares y algunos productos de la digestión del almidón (Ouwendijk et al., 1998). Así, la sacarosa sería degradada por la sacarasa en glucosa y en fructosa (**Figura 4A**).

La enzima lactasa hidrolizará la lactosa en galactosa y glucosa (Barrett et al., 2010) (**Figura 4B**). Esta enzima disminuye en la mayoría de los mamíferos durante el tiempo de destete o brevemente después, aunque la expresión de su ARNm se mantiene (Keller et al., 1992), incluso cuando la enzima desaparece completamente en el intestino (Levin, 1994).



**Figura 4.** A. Digestión y absorción del disacárido sacarosa en la membrana apical. B. Digestión y absorción del disacárido lactosa en la membrana apical. Tomadas de Barrett et al., 2010.

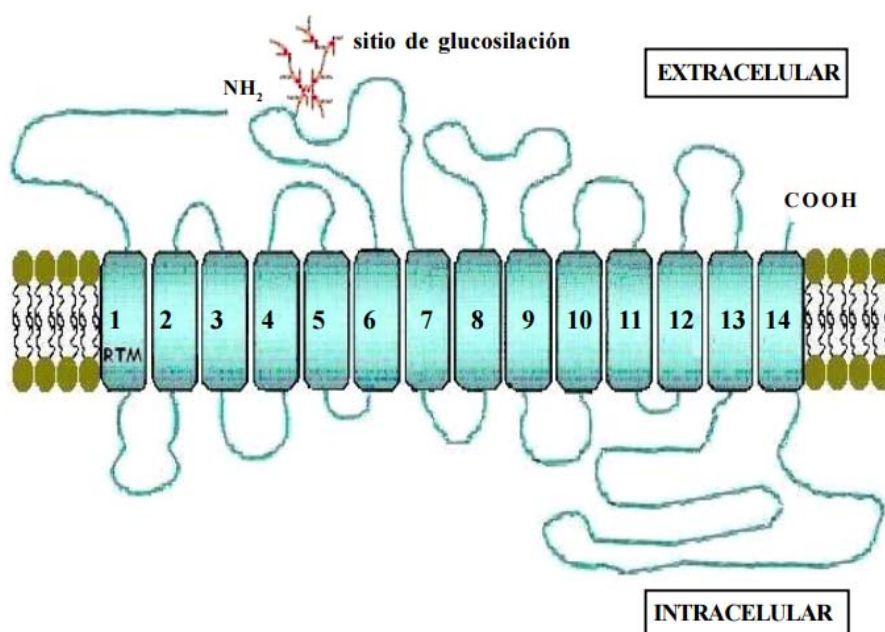
Todas las enzimas, se encuentran situadas en las microvellosidades de los enterocitos maduros y además, están en juxtaposición con los sitios de transporte para los monosacáridos liberados (Levin, 1994). Las tres oligosacaridasas principales, sacarasa-isomaltasa, glucoamilasa y lactasa, están situadas en la membrana del borde en cepillo del enterocito. Las actividades de la sacarasa-isomaltasa y de la lactasa tienen el mismo perfil, alcanzando su máxima actividad en el yeyuno y decreciendo en el íleon, mientras que la actividad de la glucoamilasa aumenta a lo largo del intestino siendo máxima en el íleon (Hernández et al., 1999).

Los monosacáridos glucosa, galactosa y fructosa obtenidos por la acción enzimática de las diferentes disacaridasas, podrán ser entonces absorbidos a través de los enterocitos (Levin, 1994).

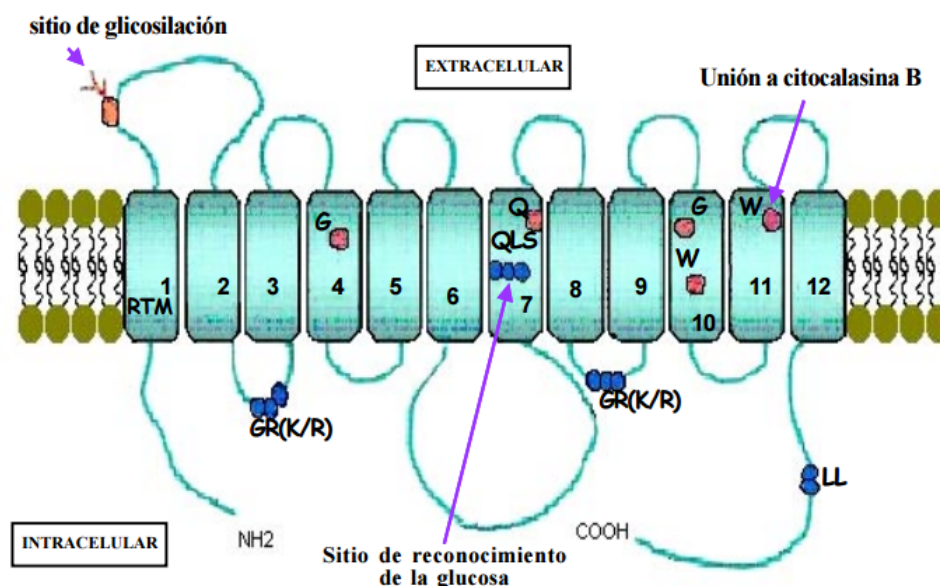
## 6.4. Estructura de los transportadores y su clasificación

La glucosa necesita ingresar al interior de la célula para la producción de ATP celular, y para este proceso será necesario la participación de transportadores de membrana específicos, ya que la glucosa no puede difundir a través de la membrana lipídica (Díaz-Hernández et al., 2002). Así, estos transportadores comunicarán el espacio extracelular con el citosol. Todos los transportadores poseen varias características en común, siendo una de ellas la especificidad para transportar una sustancia o un grupo de sustancias. Otra es la capacidad de saturación, es decir que los sitios de unión para el transporte del soluto pueden estar ocupados alcanzándose la capacidad de transporte máxima. Por último, la competición, cuando existan varios solutos que puedan ser transportador por el mismo transportador, el que se encuentre en una mayor concentración será el transportado preferentemente (Bermúdez et al., 2007).

Los transportadores de membrana, se clasifican en dos grandes familias de proteínas: la familia de los **SGLTs (Sodium-glucose cotransporters)** y la familia de los **GLUTs (Glucose Transporters)** (Bermúdez et al., 2007). Cada familia de proteínas, posee una estructura básica similar, así los cotransportadores de  $\text{Na}^+$ /glucosa presentan 14 dominios de transmembrana (**Figura 5**), mientras que la familia de los GLUTs presenta 12 (**Figura 6**), además todos ellos parecen estar glicosilados en alguna de sus asas extracelulares (Bermúdez et al., 2007).



**Figura 5.** Representación de la estructura de los sistemas de transporte SGLT. Tomada de Castrejon et al., 2007.



**Figura 6.** Representación de la estructura hipotética de los transportadores GLUT. Tomada de Castrejon et al., 2007.

La familia SGLT contiene los sitios carboxilo y amino terminal en el lado extracelular, y el asa que conecta a los segmentos transmembrana 6 y 7 se encuentra en un sitio de glicosilación, mientras que la familia de los GLUT, contiene los grupos carboxilo y amino en la parte citoplasmática y tiene una serie de aminoácidos muy conservados entre todos los transportadores (Castrejon et al., 2007).

La familia de los cotransportadores de  $\text{Na}^+$ /glucosa o SGLTs, se expresa mayoritariamente en el intestino delgado y en el túbulo contorneado proximal renal, jugando un papel importante en la absorción de glucosa y de galactosa en sangre, así como en la reabsorción de la glucosa del filtrado glomerular (Wright et al., 1997). Se conocen 6 isoformas de SGLTs (SGLT1-6) (Wood et al., 2003), y a la familia de genes que codifican para estos transportadores se le denomina transportadores de soluto del grupo 5A (SLC5A, *Solute Carrier 5A*) (Castrejon et al., 2007). Son transportadores que acoplan el ingreso de  $\text{Na}^+$  con glucosa o galactosa, aprovechando el gradiente electroquímico a favor de la entrada de  $\text{Na}^+$ , y transportando así la hexosa en contra de gradiente de concentración (Castrejon et al., 2007). La familia SLC5A incluye actualmente a 12 genes humanos (Wright, 2013) (**Tabla 1**), de los cuales solo los seis primeros, son denominados como SGLT, por ser posibles transportadores de glucosa.



**Tabla 1.** Transportadores de la familia SLC5A

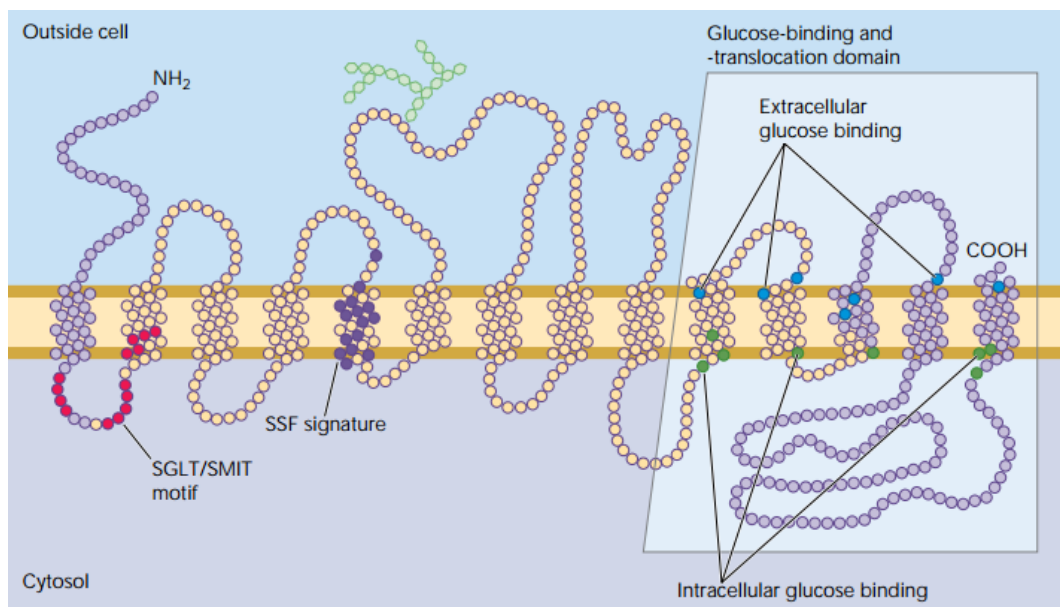
Transportador (Gen)	aa	Cromosoma	Transporta	Km	Localización tisular
<b>SGLT1 (SLC5A1)</b>	664	22q12.3	Glucosa, Galactosa x (2 Na <sup>+</sup> )	0,3 mM	<b>Intestino delgado</b> , corazón, riñón
<b>SGLT2 (SLC5A2)</b>	672	16p11.2	Glucosa, x (1 Na <sup>+</sup> )	2 mM	Túbulo contorneado proximal (células S1 y S2)
<b>SGLT3 (SLC5A4)</b>	674	22q12.11	Glucosa, Mio-inositol x (2 Na <sup>+</sup> )	6 mM	Músculo esquelético, neuronas de los plexos submucoso y mientérico
<b>SGLT4 (SLC5A9)</b>	681	1p32	Manosa, Fructosa y Glucosa	2,6 mM	<b>Intestino delgado</b> , riñón, cerebro
<b>SGLT5 (SLC5A10)</b>	612	17p11.2	Manosa, Fructosa y Glucosa	0,5 mM	<b>Intestino</b> , corteza renal
<b>SGLT6 (SLC5A11)</b>	675	16p12.1	Mio-inositol	-	Tiroides, cerebro, músculo, corazón, bazo, hígado y pulmón
<b>CHT (SLC5A7)</b>	-	2q12	Colina	-	Espina dorsal y médula (vesículas intracelulares)
<b>SMCT1 (SLC5A8)</b>	-	12q23.1	Cadenas cortas de ácidos grasos	-	Intestino delgado, riñón, cerebro, retina y músculo
<b>SMIT1 (SLC5A3)</b>	-	21q22.11	Mio-inositol		Cerebro , corazón, riñón y pulmón
<b>NIS (SLC5A5)</b>	-	19p13.11	I <sup>-</sup> (ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> , SCN <sup>-</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> )		Tiroide, pecho lactante, colon, estómago y ovarios
<b>SMVT (SLC5A6)</b>	-	2p23	Biotina, ácido lipoico, ácido pantoténico y I <sup>-</sup>		Cerebro , corazón, riñón, pulmón y placenta
<b>SMCT2 (SLC5A12)</b>	-	11p14.2	Cadenas cortas de ácidos grasos		Intestino, cerebro, retina y músculo

En la última década se ha indicado la existencia de nuevos transportadores de esta familia, y aunque se han realizado algunos estudios, todavía está pendiente que se les asigne su completa caracterización funcional y estructural (Wood et al., 2003).

Como más adelante veremos, la glucosa es absorbida principalmente a través del intestino mediante un sistema de transporte transepitelial, iniciado en la membrana apical por el cotransportador **SGLT1 (Figura 7)** (Kellett et al., 2000).

El gen de SGLT1 se denomina SLC5-A1. Fue el primer transportador de esta familia en ser clonado a partir de librerías de cDNA de intestino delgado de conejo (Bermúdez et al., 2007). Se encuentra ubicado en el cromosoma 22 en la región q12.3

(Wright, 2013), y una extensión de 80 kb y 15 exones, que transcribe en una proteína compuesta por 664 aa y 73 kDa. Su estructura secundaria está formada por 14  $\alpha$ -hélices, cuyos extremos carboxilo y amino terminales se encuentran situados en el espacio extracelular. Esta molécula cotransporta 2 iones de  $\text{Na}^+$  y una molécula de glucosa, con alta afinidad y poca capacidad (Bermúdez et al., 2007).



**Figura 7.** Estructura secundaria del SGLT1. Tomada de Wright et al., 2004.

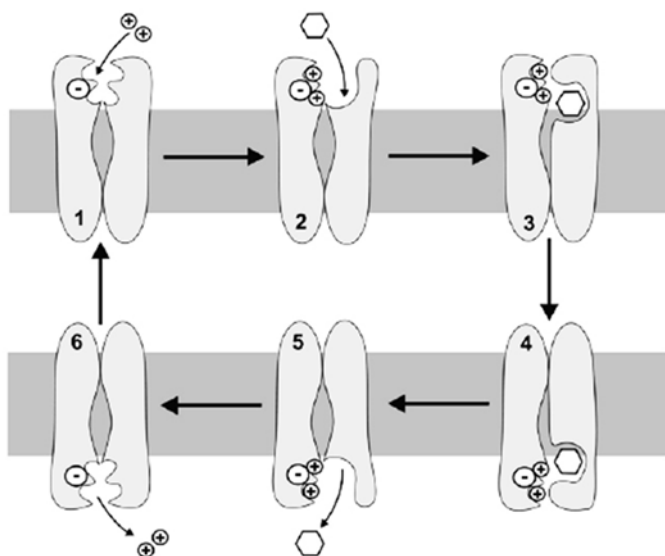
El transporte de monosacáridos por el SGLT1 tiene lugar en varias fases. En la primera fase se produce la unión de dos iones  $\text{Na}^+$  a la cara externa del transportador, produciendo un cambio conformacional en el transportador que permitirá el acoplamiento de una molécula de glucosa, o de galactosa. En la segunda fase, el  $\text{Na}^+$  y el monosacárido se transfieren a la cara citoplasmática del transportador, debido a un segundo cambio conformacional en el SGLT1 producido por la glucosa, que involucra a la rotación de la estructura  $\alpha$ -hélice.

Posteriormente, la glucosa situada en la cara interna del transportador pasará al citosol expulsando dos 2 iones  $\text{Na}^+$  (Bermúdez et al., 2007). La baja afinidad de la glucosa y el  $\text{Na}^+$  a los sitios de unión, así como la baja concentración intracelular de  $\text{Na}^+$ , promueven la disociación de la glucosa y de los dos iones  $\text{Na}^+$  en el citosol (Wright et al., 2003). Finalmente, otro nuevo cambio conformacional permitirá la unión de nuevo de una molécula de monosacárido y de dos de  $\text{Na}^+$  al cotransportador (Bermúdez et al., 2007) (**Figura 8**). El cotransporte es completamente reversible,



dependiendo su dirección de la concentración del azúcar y del potencial del gradiente electroquímico de  $\text{Na}^+$  (Wright et al., 2004).

Este transporte se puede realizar gracias a que la bomba ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  mantiene un gradiente electroquímico de  $\text{Na}^+$ , permitiendo el transporte de azúcares en contra de gradiente (Wood et al., 2003). La ATPasa transporta 3 iones de  $\text{Na}^+$  por 2 de  $\text{K}^+$  y, el potasio se recicla cruzando la membrana basolateral mediante canales específicos, contribuyendo a la entrada de  $\text{Na}^+$  de nuevo (Hamilton et al., 2013).

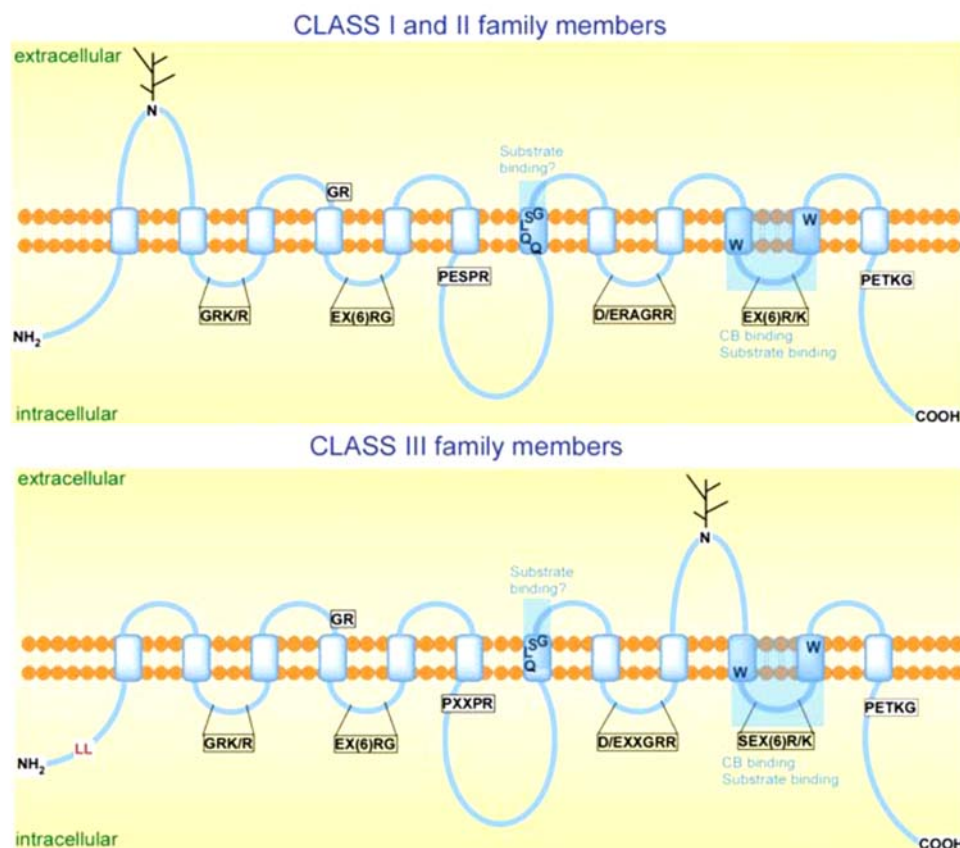


**Figura 8.** Mecanismo de funcionamiento del SGLT1 para la entrada de glucosa o galactosa en la célula. Tomado de Bermúdez et al., 2007.

Ha sido propuesto que el SGLT1 también realizaría un transporte de agua y de urea, uniéndose al cotransportador una vez producido el cambio conformacional por el  $\text{Na}^+$ , de manera que cuando el  $\text{Na}^+$  y la glucosa son expulsados al citosol y la proteína vuelve a su conformación cerrada, el agua y la urea serían liberadas al citoplasma (Loo et al., 2002). Este proceso se explicaría por la presencia de un compartimento vesicular en el propio transportador que actuaría como un reservorio osmótico de los solutos transportados, y el agua fluiría en contra de gradiente entre la cara externa y el citosol (Naftalin, 2008). La importancia de que el SGLT1 pueda actuar como canal para el agua y la urea radica en que en la membrana del borde en cepillo no hay acuaporinas ni transportadores de urea, siendo asumido este papel por el SGLT1, que tiene una translocación estimada de unas 1000 veces/segundo a  $37^\circ\text{C}$  (Wright et al., 2004).

Respecto a la familia de los GLUTs se han identificado 14 isoformas (GLUT1 - GLUT14), divididos en tres subfamilias (**Figura 9**) según similitudes en su secuencia, características funcionales y su especificidad a diferentes sustratos (glucosa, fructosa y/o galactosa), sus valores  $K_m$ , o por su respuesta a los bloqueadores específicos, como la citocalasina B (Castrejon et al., 2007). A la familia de genes que codifican para estas

proteínas se les denomina transportadores de soluto del grupo 2A (SLC2A, *Solute Carrier 2A*) (Castrejon et al., 2007).



**Figura 9.** Miembros de la familia de los transportadores de glucosa: Tomado de Augustin, 2010.

**Tabla 2.** Transportadores de la familia GLUT clase I

Transportador (Gen)	aa	Cromosoma	Transporta	Km	Localización tisular
GLUT1 (SLC2A1)	492	1p35.31.3	Glucosa, Galactosa	1-2 mM	Cerebro, tejido adiposo, músculo e hígado
GLUT2 (SLC2A2)	522	3q26.1-26.2	Glucosa, Galactosa, Fructosa	15–20 mM	Hígado humano adulto, riñón, células-β del páncreas, <b>intestino delgado</b>
GLUT3 (SLC2A3)	596	12p13.3	Glucosa Galactosa, manosa	1-2mM	Cerebro, miocardio fetal y adulto, placenta, hígado y músculo
GLUT4 (SLC2A4)	509	17p13	Glucosa	5 mM	Corazón, músculo esquelético y tejido adiposo
GLUT14 (SLC2A14)	-	12p13.31	Glucosa	-	Testículos

Los GLUT de la clase I (**Tabla 2**) comprenden las isoformas GLUT1-GLUT4 y al recientemente identificado GLUT14; dentro de la clase de los GLUT tipo II (**Tabla 3**), se encuentran el transportador selectivo de la fructosa, GLUT5, y los transportadores GLUT7, GLUT9 y GLUT11. Finalmente, la clase III (**Tabla 4**) comprende a los transportadores GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12 y al transportador de mio-inositol acoplado a protones (HMIT) (Castrejon et al., 2007). Los GLUTs 1-5 son los más estudiados, y todos tienen papeles bien establecidos respecto al transporte de glucosa y/o fructosa en varios tejidos (Mueckler et al., 2013).

**Tabla 3.** Transportadores de la familia GLUT clase II

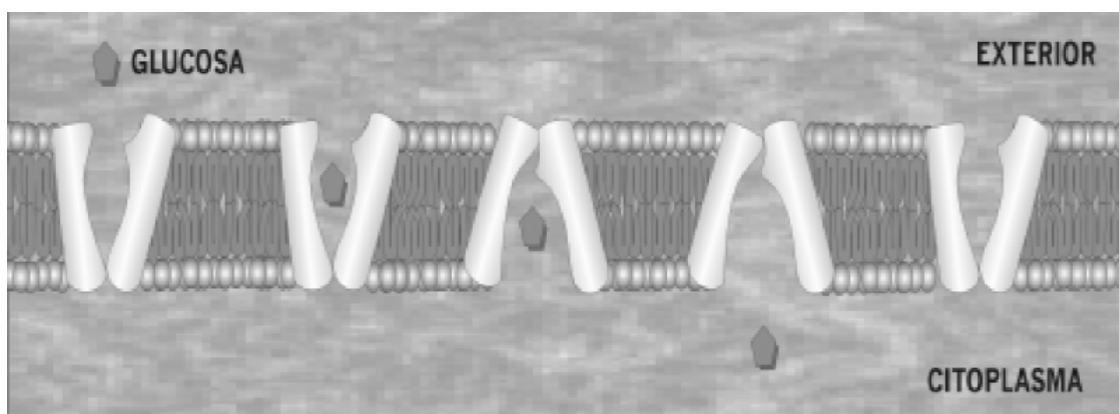
Transportador (Gen)	aa	Cromosoma	Transporta	Km	Localización tisular
<b>GLUT5 (SLC2A5)</b>	501	1p36.2	Fructosa	10-13 mM	<b>Intestino delgado</b> , musculo esquelético, espermatozoides
<b>GLUT7 (SLC2A7)</b>	524	1p36.2	Glucosa Fructosa	0,3 mM 0,06 mM	<b>Intestino delgado</b> (enterocitos) y colon
<b>GLUT9 (SLC2A9)</b>	540	4p15.3	Glucosa Fructosa, Uratos	-	Hígado, riñones. En niveles bajos en <b>intestino delgado</b> , placenta, pulmón y leucocitos
<b>GLUT11 (SLC2A11)</b> Forma corta	497	22q11.2	Glucosa Fructosa	Baja afinidad	Corazón, músculo esquelético
<b>Forma larga</b>	503	22q11.2	Glucosa Fructosa	Alta afinidad	Hígado, pulmones, tráquea y cerebro

**Tabla 4.** Transportadores de la familia GLUT clase III

Transportador (Gen)	aa	Cromosoma	Transporta	Km	Localización tisular
<b>GLUT6 (SLC2A6)</b>	507	9q34	Glucosa	5 mM	Bazo, leucocitos y en cerebro
<b>GLUT8 (SLC2A8)</b>	477	9q33.3	Glucosa, Fructosa Galactosa	2,4 mM	Testículos, cerebro y tejido adiposo. <b>Intestino delgado</b> en niveles bajos
<b>GLUT10 (SLC2A10)</b>	541	20q13.1	Glucosa, Galactosa	0,3 mM	Hígado, páncreas, músculo cardíaco, pulmón, cerebro, músculo esquelético, placenta y riñón
<b>GLUT12 (SLC2A12)</b>	617	6q23.2	Glucosa	Alta afinidad	Músculo esquelético, tejido adiposo, <b>intestino delgado</b>
<b>HMIT (SLC2A13)</b>	648	12q12	Mio-inositol	-	Cerebro, tejido adiposo

Una de las características diferenciales de los GLUT es su sitio de glicosilación, ya que los GLUT de la clase I y II lo tienen en el asa 1, mientras que los de clase III en el número 9 (**Figura 9**) (Wood et al., 2003). La mayoría de los sustratos para algunos de los transportadores GLUT no han sido todavía identificados (Mueckler et al., 2013).. Los segmentos transmembrana 3, 5, 7 y 11 son hidrofílicos en una cara del cilindro  $\alpha$  hélice e hidrofóbicos en la otra, por lo que conforman un poro que permite el paso del monosacárido a favor de un gradiente de concentración (Díaz-Hernández et al., 2002).

El transporte de la glucosa a través de los GLUTs se realiza en diferentes etapas (**Figura 10**). Primero, la glucosa se une a la cara externa de la membrana, cambiando el transportador su conformación, localizándose así en la cara interna de la membrana la glucosa junto a su sitio de unión. Posteriormente, la glucosa se libera al citoplasma, de manera que el transportador cambia su conformación, volviendo finalmente la proteína transportadora a su estado inicial (Díaz-Hernández et al., 2002).



**Figura 10.** Mecanismo propuesto para el ingreso de glucosa en la célula mediante la familia GLUT. Tomado de Díaz-Hernández et al., 2002.

A continuación se muestra una pequeña descripción de aquellos transportadores de monosacáridos implicados a nivel intestinal.

El transportador GLUT2 tiene baja afinidad por la glucosa, transportando además galactosa y fructosa, todos ellos con baja afinidad. Se expresa en las células  $\beta$  pancreáticas, en los hepatocitos, en los enterocitos y en las células tubulares renales y, dado su elevado valor  $K_m$  (15-20 mM), es muy sensible a los cambios de glicemia, incrementando su actividad cuando aumenta la concentración de glucosa, y funcionando en condiciones cinéticas de primer orden (Díaz-Hernández et al., 2002). Este transportador se expresa en los enterocitos y tiene un papel importante en el mecanismo de la absorción intestinal de glucosa (Kellett et al., 2008).

El transportador GLUT5 transporta fructosa, ya que su afinidad por otros sustratos, como la glucosa, es mínima (Díaz-Hernández et al., 2002). Fundamentalmente, hay dos proteínas con la capacidad de transportar el monosacárido fructosa, GLUT2 y GLUT5. El transportador GLUT5 es incapaz de transportar glucosa, sin embargo, tiene una gran afinidad por la fructosa con un valor de  $K_m$  aproximadamente 10 veces menor que el GLUT2 (Concha et al., 1997).

El transportador GLUT7 es el miembro más desconocido de la familia. Se ha identificado recientemente, al detectarse un gen con características similares a los GLUTs, adyacente al gen del GLUT5 en el cromosoma 1p36.2, con el que tiene una gran similitud y homología (Bermúdez et al., 2007). El GLUT7 humano ha sido expresado en ovocitos de *Xenopus laevis*, mostrando la proteína una alta afinidad por la glucosa ( $K_m = 0,3 \text{ mM}$ ) y por la fructosa ( $K_m = 0,060 \text{ mM}$ ) (Li et al., 2004). Se expresa en intestino delgado y colon, aunque también se ha detectado en testículo y próstata; y su baja capacidad para transportar la glucosa y la fructosa hace pensar en la posibilidad de que sirva de transportador para otros sustratos (Cheeseman, 2008).

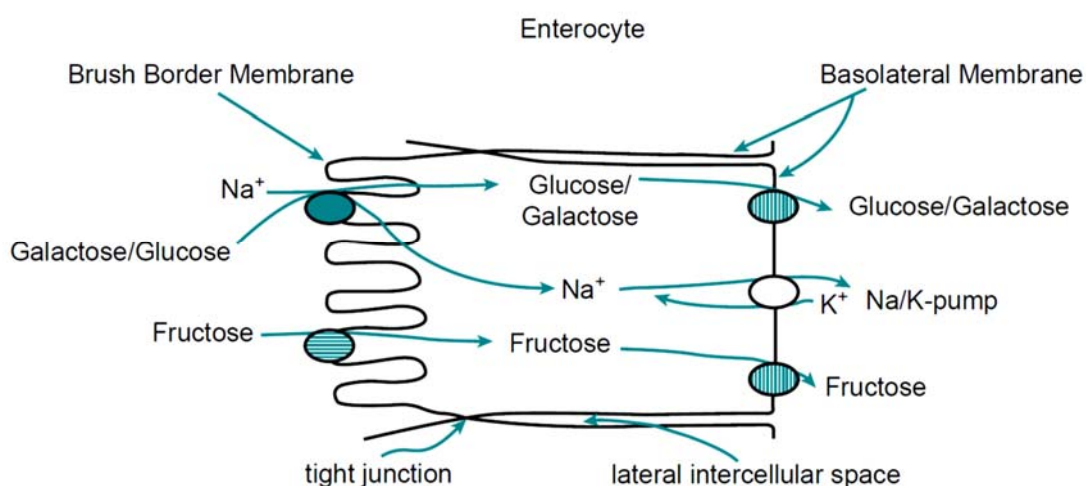
El transportador GLUT8 tiene una  $K_m$  de  $2,4 \text{ mM}$  para la fructosa y la glucosa, y está presente fundamentalmente en testículos, cerebro y tejido adiposo, pero también se expresa en bajas cantidades en el intestino delgado, colon y otros tejidos. Este transportador es el más parecido al GLUT6 (Bermúdez et al., 2007; Doege et al., 2000). En el intestino de ratón se han descrito tres variantes transcripcionales diferentes, como resultado de la eliminación de uno, dos y cuatro exones respectivamente (Romero et al., 2009). Su función intestinal no está clara, pudiendo actuar como un transportador de azúcares de difusión facilitada entre compartimentos intracelulares y estar implicado en los procesos de glicosilación (Romero et al., 2009).

El transportador GLUT9 se expresa principalmente en el hígado y en los riñones. El gen codificante para el GLUT9 se encuentra en el cromosoma 4p15.3, y se expresa en bajas cantidades en el intestino delgado, la placenta, el pulmón y los leucocitos. Este transportador tiene una gran homología con el GLUT5, compartiendo igualmente la pérdida del aminoácido triptófano en la hélice 10 (Bermúdez et al., 2007).

El transportador GLUT12 es una proteína de mayor tamaño que las otras isoformas (617 aminoácidos) y presenta una gran homología con GLUT4 (Bermúdez et al., 2007). Recientes trabajos sugieren que GLUT12 también podría ser sensible a la insulina, de manera similar a GLUT4 (Waller et al., 2013).

## 6.5. Modelos de absorción intestinal de glucosa

Desde mitad del siglo XX es sabido que existen dos procesos diferentes para la absorción de glucosa y fructosa en el intestino, donde ambos son acumulativos, y el primero de ellos requiere la presencia de  $\text{Na}^+$  en el medio (Drozdowski et al., 2006). Robert K. Crane fue quien propuso la original “teoría del cotransporte” (Hamilton et al., 2013), consistente en un transporte activo secundario dependiente de  $\text{Na}^+$  para solutos orgánicos, y siendo ellos los primeros en proponer que el transporte de solutos activos dependería de un potencial de energía inherente al gradiente de  $\text{Na}^+$  a lo largo de la membrana celular (Wright et al., 2004). Este tipo de transporte para la glucosa se localizaba en la parte luminal del epitelio intestinal (Geck et al., 1989). Así, el modelo clásico de la absorción de la glucosa (**Figura 11**) consiste en un primer paso en el que la glucosa (y la galactosa) son transportadas en contra de gradiente mediante el cotransportador de  $\text{Na}^+$ /glucosa SGLT1 (Drozdowski et al., 2006).



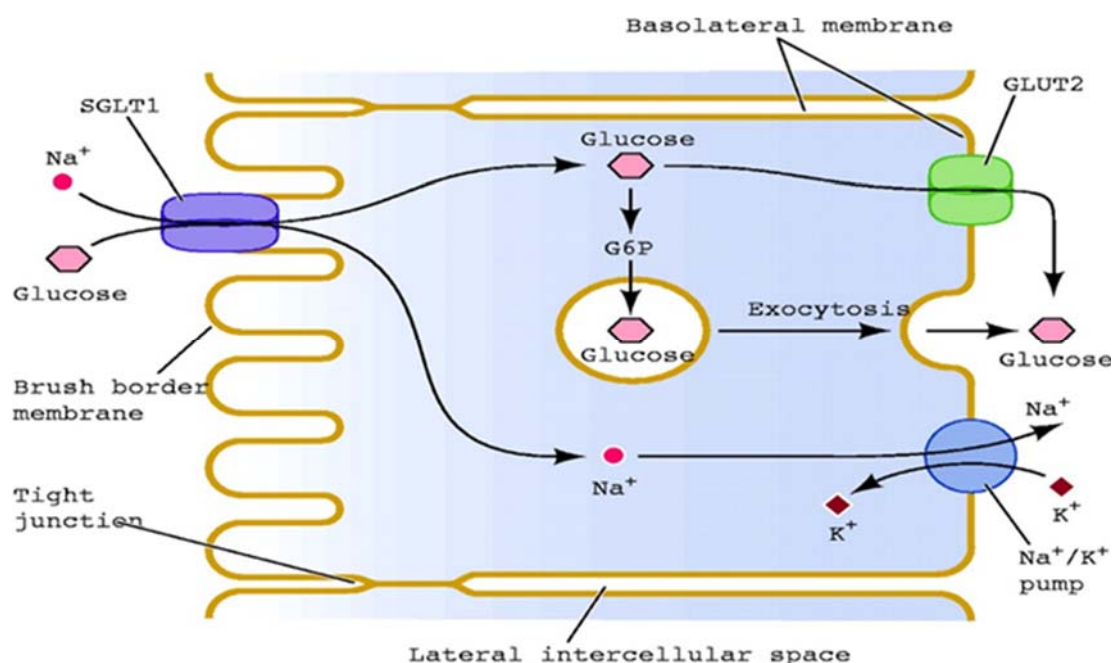
**Figura 11.** Absorción de los carbohidratos en los enterocitos. GLUT2, SGLT1: transportadores de glucosa (y galactosa); GLUT5: transportador de fructosa. Tomada de Gil-Hernández, 2010.

En el intestino, el GLUT2 es la mayor isoforma que transporta la glucosa a nivel de la membrana basolateral (Mueckler et al., 2013). Por lo que una vez que la glucosa (y la galactosa) se encuentran en el enterocito, serán transportadas por el GLUT2 a través de la membrana basolateral hasta la circulación sanguínea mediante difusión facilitada (Kellett et al., 2008).

A diferencia de la glucosa y la galactosa, la fructosa se transporta a través de la membrana apical por difusión facilitada mediante el transportador GLUT5 (Burant et al., 1992), y para su salida hacia la circulación utilizará el GLUT2 (Kellett et al., 2008).

De esta manera los tres monosacáridos, glucosa, galactosa y fructosa, son transportados fuera del enterocito a través de la membrana basolateral, desplazándose hacia la sangre a favor de gradiente de concentración, mediante difusión facilitada (Wright et al., 2003).

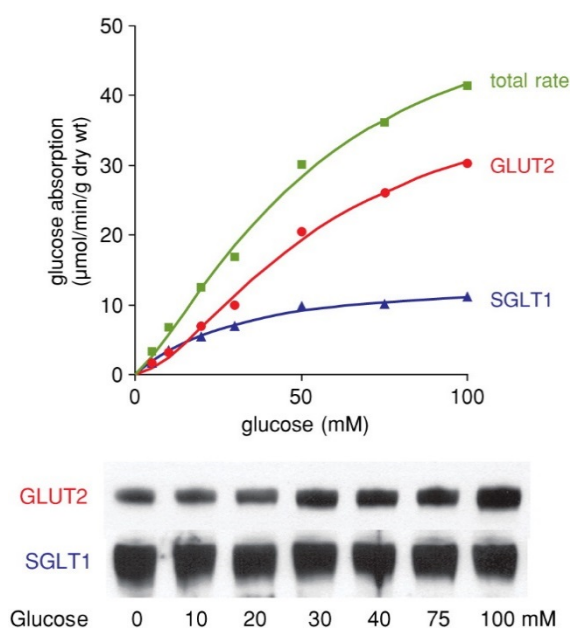
Sin embargo, podría haber otro mecanismo distinto para la salida de los azúcares del enterocito, ya que en ratones deficientes de GLUT2 intestinal no se observa alteración en el proceso de absorción intestinal de glucosa (Stümpel et al., 2001). Esta segunda vía de salida de la glucosa del enterocito requeriría de la fosforilación de la glucosa, para transformarse en glucosa-6-fosfato, que sería captada por el retículo endoplásmico mediante un transportador específico. Posteriormente sería desfosforilada en el retículo y liberada por la membrana basolateral del enterocito mediante un proceso de exocitosis (Stümpel et al., 2001; Wright et al., 2004) (**Figura 12**).



**Figura 12.** Transporte de los azúcares a través del epitelio Tomado de Wright et al., 2004.

A pesar de la aceptación generalizada del modelo presentado anteriormente, que como tal se encuentra en los libros de texto que explican el proceso de la absorción de la glucosa en el intestino delgado, ha habido desde el principio un debate acerca del mismo. Por un lado se encontraban los defensores del modelo que explican todo el proceso en términos de un componente activo, llevado a cabo por el SGLT1, mientras que otros investigadores proponían que también tenía lugar un mecanismo pasivo, proponiéndose un flujo paracelular, ya que los resultados mostraban unas cinéticas lineales para concentraciones de glucosa incluso superiores a 100 mM (Kellett et al., 2008). De hecho en experimentos realizados con anterioridad a la hipótesis de Crane, ya

se había clasificado el transporte intestinal de la glucosa en dos componentes, uno inhibido por la florricina (actualmente conocido como el mayor inhibidor del SGLT1), y otro insensible a ésta (Röder et al., 2014). En base a estas observaciones y discrepancias entre los resultados de diferentes laboratorios, Kellett y colaboradores (Kellett et al., 2000), en base a estudios realizados sobre SGLT1 y GLUT2, proponen una nueva hipótesis en la absorción de glucosa se explicaría por la existencia de un mecanismo transporte de glucosa sensible a la floretina, correspondiente a GLUT2, y otro componente insensible a la floretina, que correspondería a SGLT1. En este modelo se mostraba que SGLT1 tenía una cinética de saturación simple ( $K_t$  aproximada de 27 mM), mientras que GLUT2 sería el componente difusional y cooperativo, representando a altas concentraciones de glucosa un 75% de toda la glucosa transportada. Curiosamente, la cantidad de proteína de GLUT2 en el borde en cepillo de los enterocitos aumentaba conforme se incrementaba la concentración de glucosa a transportar (Kellett et al., 2008) (**Figura 13**).

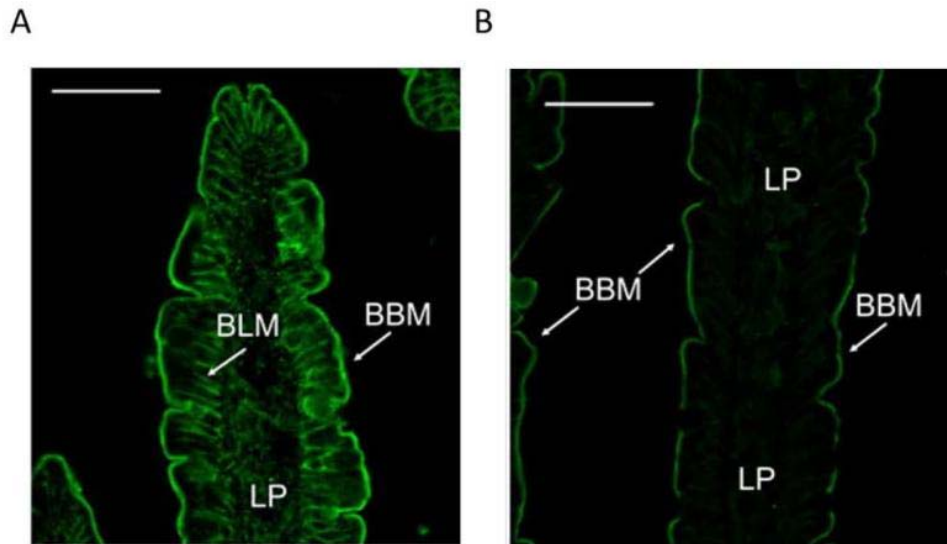


**Figura 13.** La absorción de la glucosa en la membrana del borde en cepillo del yeyuno de rata *in vivo* comprende un componente activo y otro pasivo. Por un lado, el componente sensible a la floretina, GLUT2, y por otro lado, el componente insensible a la floretina, SGLT1. El western blot en vesículas de la membrana apical muestra que GLUT2 aumenta con las concentraciones de glucosa. Tomado de Kellett et al., 2008.

Por lo tanto, según este modelo, la entrada de glucosa en los enterocitos se produciría por SGLT1 y GLUT2 (**Figura 14**), un mecanismo activo y otro de difusión; mientras que su salida por la membrana basolateral se llevaría a cabo por el transportador GLUT2 (Kellett et al., 2008). GLUT2 estaría situado normalmente en la membrana basolateral, y en presencia de altas concentraciones luminales de glucosa sufriría una translocación a la membrana apical (Kellett et al., 2008). Sin embargo, en la



presentación de esta nueva hipótesis de mecanismo de absorción de la glucosa surgen dos cuestiones. La primera es que si GLUT2 está en la membrana apical, ¿por qué ningún laboratorio lo ha localizado antes allí?, y la segunda sería ¿cómo se produce la translocación de GLUT2?



**Figura 14.** Microscopia confocal de la expresión de GLUT2 (A) y SGLT1 (B) en intestino delgado de rata. GLUT2 es detectado en el borde en cepillo y en la membrana basolateral, mientras que SGLT1 solo es detectado en el borde en cepillo de los enterocitos. Tomado de Mace et al., 2007.

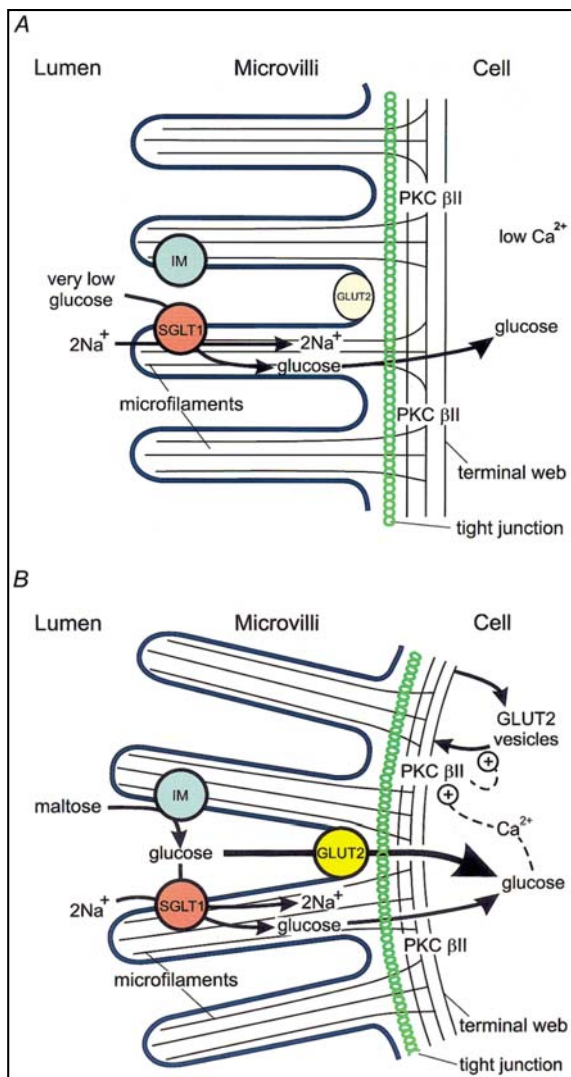
Respecto a la identificación de GLUT2, trabajos de varios grupos habían mostrado previamente que GLUT2 era detectado solo en la membrana basolateral de los enterocitos. Se pensó inicialmente que la no detección de GLUT2 en la membrana apical era debida a la metodología empleada para fijar los tejidos y el tiempo transcurrido desde el tratamiento y/o manipulación. Sin embargo, finalmente se observó que, además del tiempo transcurrido desde la escisión del tejido hasta su fijación, otro elemento importante era el anticuerpo utilizado. Así, se demostró que los anticuerpos realizados frente a epitopes del extremo C-terminal de la proteína GLUT2 eran incapaces de detectar GLUT2 en la membrana apical, pero si en la basolateral, quizás debido a un cierto enmascaramiento de esa parte de la proteína tras su inserción en el borde en cepillo del enterocito, mientras que anticuerpos frente al extremo N-terminal o los bucles transmembrana lo detectaban fácilmente (Kellett, 2001; Kellett et al., 2008).

En relación al segundo punto, el tráfico de GLUT2 a la membrana del borde en cepillo estaría mediado por la proteína quinasa C (PKC), en un proceso mediado por proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAP kinasas) (Kellett, 2001). Sería la entrada de glucosa a través de SGLT1 que activaría la PKC  $\beta$ II, cuya expresión aumenta

al mismo tiempo que aumenta la expresión de GLUT2 en la membrana apical (Drozdowski et al., 2006).

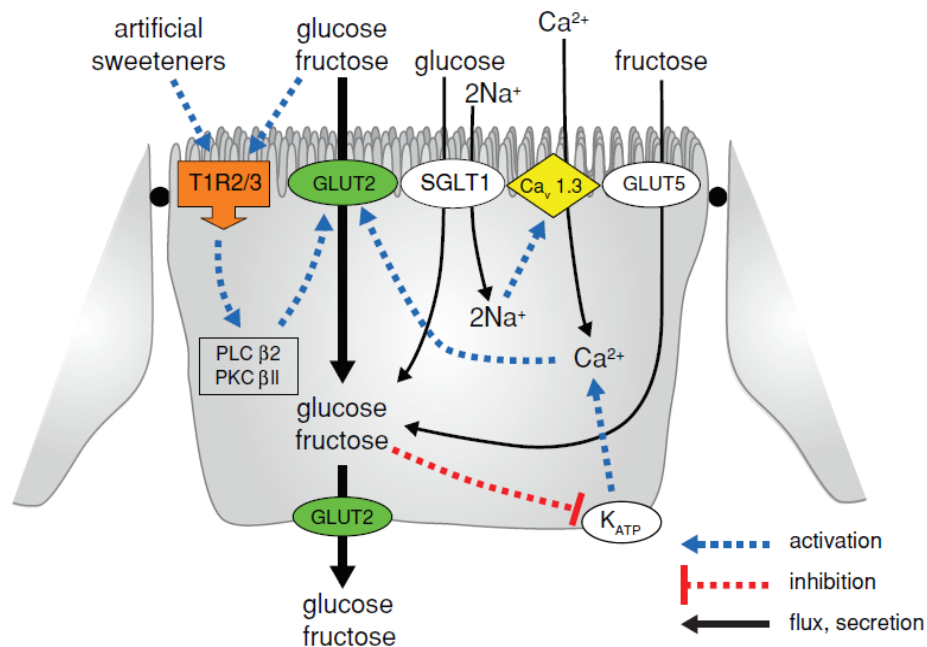
Por lo tanto, y según el modelo propuesto por Kellett, en una situación previa a la ingestión de alimentos, la concentración de glucosa en la luz intestinal es muy baja, inferior incluso que en la sangre. En esta situación la presencia y actividad de GLUT2 sería muy baja, y la absorción de glucosa en contra de gradiente de concentración se realizaría a través de SGLT1 (Kellett, 2001) (**Figura 15A**).

Sin embargo, tras la ingestión de alimento, las concentraciones locales de glucosa son muy elevadas, como consecuencia de la hidrólisis de los disacáridos. Entonces, el transporte de glucosa a través de SGLT1 provoca la activación de la PKC  $\beta$ II, y la subsiguiente activación y rápido reclutamiento de GLUT2 en la membrana del borde en cepillo del enterocito, provocando un aumento de la absorción de glucosa ya que la velocidad de transporte de glucosa a través de GLUT2 es varias veces superior a la de SGLT1 (Kellett, 2001) (**Figura 15B**).



**Figura 15.** Situación de los transportadores en las células epiteliales intestinales, antes de la ingestión (**A**) y después de la ingestión de alimentos (**B**). Tomado de Kellett, 2001.

En resumen, la despolarización de la membrana del enterocito por SGLT1, al transportar la glucosa y el  $\text{Na}^+$ , provoca la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  por canales  $\text{Ca}_v 1.3$ , causando una reorganización del citoesqueleto del enterocito, que permitiría el tráfico de GLUT2 entre la membrana basolateral y la apical. Además, a altas concentraciones de azúcares, tanto glucosa como fructosa, activarían los receptores apicales T1R2+T1R3. Tanto la PLC  $\beta 2$  (fosfolipasa C  $\beta 2$ ) como la PKC  $\beta \text{II}$  se encuentran presentes como formas inactivas en el citosol, y se desplazarían a la membrana apical tras la estimulación por T1R2+T1R3. La fructosa, aunque no es transportada por el SGLT1, puede despolarizar la membrana apical mediante una ruta metabólica cerrando los canales de  $\text{K}_{\text{ATP}}$  (Kellett et al., 2008) (**Figura 16**).

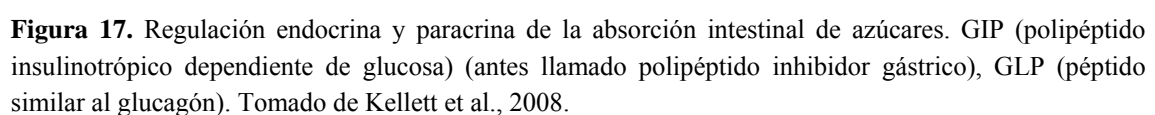


**Figura 16.** Regulación del transportador GLUT2 en la membrana apical mediante el  $\text{Ca}^{2+}$  y los receptores del gusto. Tomado de Kellett et al., 2008.

Los receptores de sabor dulce (T1R1, T1R2 y T1R3), son activados en el rango de 30-100 mM de glucosa. Estos receptores funcionan a través de proteínas G, que implican a la  $\alpha$ -gustducina y la transducina, están ligados a la fosfolipasa C (PLC) y su expresión ha sido demostrada en el intestino delgado (Mace et al., 2007). Como se ha indicado anteriormente, la activación de estos receptores de sabor dulce activaría la PLC y la PKC, produciendo el tráfico de GLUT2.

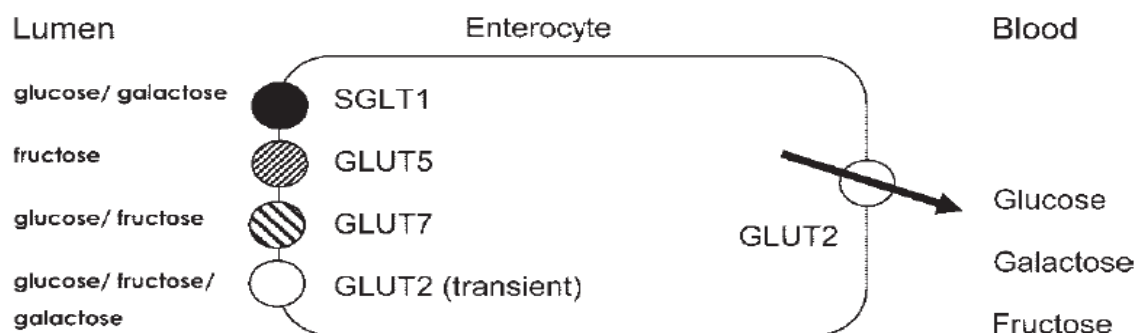
La presencia de GLUT2 en la membrana del borde en cepillo fue inicialmente descrita en condiciones experimentales de diabetes, es decir, en hiperglucemia y déficit de insulina (Tobin et al., 2008). Estudios posteriores mostraron que la insulina induce la

La translocación del GLUT2 no solo se produce en altas concentraciones luminales de glucosa, sino también en respuesta al GLP-2 (glucagón like peptide 2). El GLP puede actuar desde la circulación o tras su liberación por células enteroendocrinas, bien directamente o estimulado por el GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) (Au et al., 2002; Kellett et al., 2008) (**Figura 17**).



Tanto el SGLT1 como el GLUT2 estarían presentes en todas las porciones del intestino delgado, mostrando SGLT1 una mayor expresión que GLUT2 en la parte apical y media del eje cripta-vellosidad, indicando que el SGLT1 tiene una mayor importancia en la absorción de la glucosa en el intestino delgado. Se puede concluir que, la absorción de monosacáridos de la dieta se produce principalmente en el duodeno y en la parte superior del yeyuno del intestino delgado (Castrejon et al., 2007).

En cuanto al monosacárido fructosa, entra en la célula epitelial principalmente por el transportador GLUT5, sin embargo, este transportador podría ser parcialmente sustituido por el transportador GLUT7, un transportador con alta afinidad por la fructosa y la glucosa, presente en el intestino delgado y en el colon (Aschenbach et al., 2009) (**Figura 18**). El transportador GLUT7 comparte un 68% de similitud con el GLUT5, su isoforma más relacionada, pero a diferencia de los clásicos transportadores (SGLT1, GLUT2 y GLUT5), GLUT7 parece estar situado en una zona más distal del intestino delgado, el íleon, mientras que los otros transportadores, predominantemente se encuentran en el yeyuno, con bajas cantidades en el íleon (Li et al., 2004).



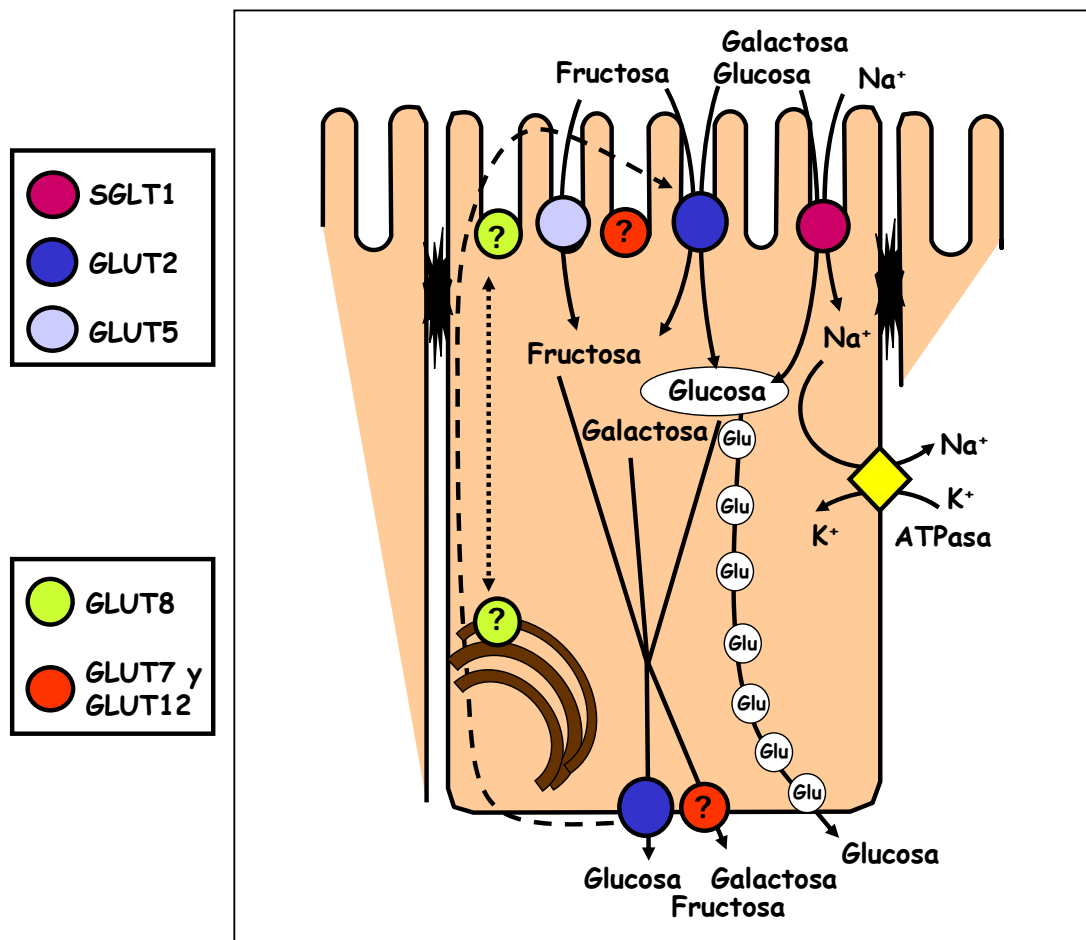
**Figura 18.** Transporte de las hexosas en los enterocitos del intestino. Tomado de Cheeseman, 2008.

En cuanto al transportador GLUT8, se ha demostrado su expresión en el intestino de ratones (Romero et al., 2009). El papel de este transportador en el intestino es un campo para investigaciones futuras, ya que también se ha demostrado su expresión en intestino humano (Aschenbach et al., 2009), donde podría ser un modulador de la absorción de glucosa al regular también la expresión de GLUT12 (DeBosch et al., 2012).

En resumen, y en base a todo lo expuesto anteriormente el proceso de absorción de glucosa, y de monosacáridos en general, es más complejo de lo que inicialmente fue pensado, y puede apreciarse en la **Figura 19**.

Así, la glucosa y galactosa entrarían en el enterocito en primer lugar a través del SGLT1, para posteriormente utilizar también GLUT2 cuando éste transportador es translocado desde la membrana basolateral y compartimentos intracelulares a la membrana apical y propiciar la entrada masiva de estos azúcares. La fructosa, por su lado, entraría en el enterocito a través de GLUT5. Una vez en el enterocito, estos azúcares saldrían del mismo hacia la circulación sanguínea mediante el transportador GLUT2, ayudada la glucosa también por un transporte vesicular y exocitosis previa transformación en glucosa-6-fosfato.

En todo este proceso no se debe olvidar la posible participación de GLUT7 y GLUT8 en el transporte de fructosa, así como de GLUT12 en el de la glucosa y galactosa. Si bien es cierto que la expresión de estos transportadores es baja, en comparación con SGLT1, GLUT2 y GLUT5, no se puede descartar su participación en determinados procesos o situaciones patológicas, como en los procesos inflamatorios intestinales.



**Figura 19.** Modelo general propuesto sobre la participación de diferentes transportadores de monosacáridos en la absorción intestinal de azúcares.

## **6.6. Patologías relacionadas con la absorción intestinal de azúcares**

Como hemos visto durante el desarrollo de este trabajo, todos los carbohidratos son digeridos mayoritariamente a las formas simples de glucosa, galactosa y fructosa antes que sean absorbidos por el intestino delgado, utilizando mecanismos transportadores dependientes de sodio, pero también independientes. Esto hace que existan determinadas patologías asociadas a estos procesos de transporte englobadas dentro de los procesos de malabsorción de azúcares, entre ellas la malabsorción de glucosa-galactosa, la malabsorción de la fructosa y el síndrome de Fanconi-Bickel.

**La malabsorción de glucosa-galactosa** fue descrita simultáneamente por primera vez en 1962 (Laplane et al., 1962; Lindquist et al., 1962). Consiste en un desorden autosómico recesivo por un defecto en el transporte de la glucosa y de la galactosa. El cuadro clínico y bioquímico de este síndrome se caracteriza por diarrea acuosa y con glucosa/galactosa en las deposiciones, que se desarrolla a los tres días de alimentación con leche, y continúa siempre y cuando la alimentación contenga estos monosacáridos o cualquier carbohidrato compuesto por ellos. Sin embargo, estos pacientes absorben bien la fructosa y la xilosa (Wright et al., 2003).

Experimentos de autoradiografías con florricina marcada mostraron que el fallo en la absorción era debido a una reducción en el cotransportador de  $\text{Na}^+$  /glucosa (Schneider et al., 1966). Pero fue la clonación de SGLT1 en 1987 (Hediger et al., 1987), lo que permitió identificar en 1991 la primera mutación puntual del gen responsable de esta patología (Turk et al., 1991). Como es un desorden de tipo autosómico recesivo, los individuos afectados deben heredar dos copias defectuosas del gen SGLT1, localizadas en el cromosoma número 22. Las mutaciones producidas resultan en un SGLT1 no funcional, o en una localización incorrecta de la proteína, de manera que la glucosa y la galactosa, no pueden ser transportadas fuera del lumen intestinal (Wright et al., 2003). Actualmente se conocen más de 50 mutaciones que afectan a más de 300 pacientes (Wright et al., 2003).

Un aspecto interesante a tener en cuenta, es que a pesar de la presencia de un GLUT2 funcional en estos pacientes, no son capaces de absorber la glucosa (Jones et al., 2011).

Otra patología es **la malabsorción de la fructosa**. No se debe confundir la malabsorción (intolerancia) de la fructosa con la fructosemia, también conocida como intolerancia hereditaria a la fructosa, ya que la fructosemia es debida a una deficiencia genética para la enzima fructosa-1,6-difosfoaldolasa o aldolasa B, responsable de la metabolización de la fructosa en el hígado. Los pacientes con malabsorción de fructosa presentan síntomas tales como diarrea crónica y dolor abdominal. Aunque no están claros los mecanismos responsables de esta patología, se sabe que están en relación con un déficit del transportador GLUT5. La disminución del transportador GLUT5 podría estar relacionada con la ingestión de altas concentraciones de fructosa, que además limitarían la capacidad de absorción de este transportador de difusión facilitada (Jones et al., 2011). Curiosamente la ingestión de glucosa facilitaría la absorción de fructosa, quizás en parte debido a la participación del transportador GLUT2 en la absorción de ambos monosacáridos. Hasta el momento no se ha identificado ningún tipo de mutación genética sobre el transportador GLUT5 asociada a este proceso de malabsorción de fructosa (Wright et al., 2003).

En humanos, algunas mutaciones congénitas autosómicas recesivas en el gen del transportador GLUT2 son responsables del **síndrome de Fanconi-Bickel** (Santer et al., 2002). Dado que GLUT2 es un transportador de glucosa presente en numerosos tejidos (hígado, páncreas, riñón, así como intestino delgado), un defecto en el mismo tendrá graves consecuencias generales, y en particular para sobre la homeostasis de la glucosa en el organismo. Los pacientes con este síndrome, no toleran azúcares simples en su dieta, aunque algunos de ellos sí que pueden absorber el almidón procedente del maíz (Leturque et al., 2005). El síndrome de Fanconi-Bickel se caracteriza por un daño en la homeostasis de la glucosa con hipoglicemia durante el ayuno e hiperglicemia posprandial, intolerancia a la glucosa y galactosa, así como hepatomegalia, nefropatía, raquitismo y baja estatura severa (Grünert et al., 2012). La alteración de la homeostasis de la glucosa se produce por fundamentalmente por el defecto de GLUT2 en el hígado y el hecho de que este transportador funcione de manera reversible. Debido a ello se altera la entrada y salida de glucosa en el hígado, y se comprometen tanto los procesos de gluconeogénesis y glucogenolisis. Así, durante el estado posprandial aparece hiperglucemia e hipergalactosemia, por la reducida captación hepática. La acumulación intracelular de monosacáridos durante el ayuno en el hígado, produce hepatomegalia, inhibiendo la glucogenólisis y acumulando glucógeno (Pascual, 2006).



Los ratones con deficiencia de GLUT2 mueren a las dos o tres semanas de su nacimiento, sin embargo, pueden ser mantenidos vivos si se les administra insulina, por lo que su muerte sería debida el defecto pancreático y sus consecuencias en la homeostasis de la glucosa (Leturque et al., 2005). Curiosamente, en experimentos sobre ratones transgénicos con deficiencia de GLUT2 en el tejido intestinal no se altera el proceso absorbivo de la glucosa (Stümpel et al., 2001); y algo similar ha sido demostrado en pacientes con síndrome de Fanconi-Bickel, donde los test de tolerancia a la glucosa mostraron que no existía problemas de malabsorción de glucosa comparados con individuos control (Santer et al., 2003), sugiriendo ambos trabajos que otros mecanismos están implicados en el proceso de transporte de azúcares a través de la membrana basolateral de los enterocitos (Drozdowski et al., 2006).

## 7. Conclusiones

---

A partir de la revisión bibliográfica realizada sobre el proceso de la absorción intestinal de la glucosa podemos obtener las siguientes conclusiones:

- El proceso de absorción de la glucosa es complejo, y en él están implicados por un lado enzimas que permiten la degradación de polisacáridos y disacáridos, y por otro lado, una serie de transportadores que permiten el paso de los monosacáridos a través de la membrana del enterocito.
- Existen dos grandes familias de transportadores de glucosa, la familia de los GLUTs (Transportadores de difusión facilitada de glucosa) y la familia de los SGLTs (Transportadores activos de glucosa dependientes de sodio).
- Desde mitad del siglo XX el proceso de absorción intestinal de la glucosa ha intentado ser explicado con diferentes modelos e hipótesis, que se han ido corroborando posteriormente, gracias a la clonación, identificación y caracterización de diferentes proteínas transportadoras.
- El modelo clásico para explicar la absorción de glucosa se ha visto recientemente actualizado. Así, la absorción se inicia por el SGLT1, y la glucosa absorbida sirve de señal para translocar a GLUT2 desde la membrana basolateral y compartimentos intracelulares hasta la membrana apical, para facilitar la entrada de grandes cantidades de glucosa. Finalmente, la glucosa saldrá del enterocito por la membrana basolateral a través del transportador GLUT2.
- El tráfico intracelular de GLUT2 entre diferentes compartimentos y membranas ha supuesto un gran avance en la comprensión del proceso fisiológico de la absorción intestinal de glucosa, y de sus alteraciones, dado que dicho tráfico se encuentra regulado de diferentes mecanismos paracrinos y endocrinos.
- Diferentes patologías, como la malabsorción de glucosa-galactosa, o el síndrome de Fanconi-Bickel son debidas a alteraciones en estos transportadores. Otras, como la diabetes, alteran el mecanismo de regulación del proceso de absorción.

## 8. Conclusions

---

From this scientific literature review about intestinal sugar absorption, we can reach the following conclusions:

- Intestinal sugar absorption is a complex process in which firstly it are involved several enzymes to degrade polysaccharides and disaccharides into some simple monosaccharides (the digestion process), and secondly, specific carriers accomplish their transport through the enterocyte membrane.
- Sugar transporters are classified into two major families, SGLT ( $\text{Na}^+$ - coupled glucose cotransporters), and GLUT (Glucose transport facilitators).
- From the second half of the twentieth century, the intestinal absorption process has been attempted to be explained with different models and hypothesis, which has been confirmed later, thanks to cloning and identification techniques as well as protein characterization.
- The classic model to explain intestinal sugar absorption has been recently updated. This absorption process begins with SGL1 transporter, and in response to absorbed glucose, a rapid translocation of GLUT2 appears to the apical membrane from the basolateral membrane and intracellular compartments, making easier the entry of a high glucose load. Finally, glucose leaves the enterocyte throughout the basolateral membrane by the GLUT 2 transporter.
- The intracellular trafficking of GLUT2 is regulated by several paracrine and endocrine mechanisms, extending our knowledge about the physiological process of intestinal glucose absorption.
- Some pathologies are caused by an alteration of these transporters (glucose-galactose malabsorption, Fanconi-Bickel syndrome). Others, such as diabetes, alters the regulation of the absorption process.

## 9. Evaluación de la Asignatura

---

Esta asignatura, principalmente me ha producido dos grandes aportaciones, la de realizar una revisión bibliográfica por primera vez y, el conocimiento más profundo acerca del tema en cuestión, ya que el proceso de la absorción de la glucosa se había estudiado durante la docencia, sin embargo no de manera tan detallada. Fundamentalmente, el tema de esta revisión, está muy ligado con la asignatura de Fisiología General y de la Nutrición de primer curso.

En cuanto a la realización de la revisión bibliográfica, conlleva a la búsqueda de artículos científicos acerca del tema, tal y como se indica en los objetivos, la mayoría en el idioma inglés por defecto, y con un intervalo de tiempo lo más amplio posible para intentar reflejar los descubrimientos/experimentos de la manera más ordenada posible. Por lo que, durante la realización de esta revisión he aprendido a buscar información de manera más eficiente, así como a ser más crítica con lo leído y a mejorar la lengua inglesa escrita; esta revisión ha sido realizada principalmente durante una estancia Erasmus, por lo que también consulté libros en determinadas bibliotecas para entender mejor el proceso. Así, esta asignatura, a pesar de ser reconocida con 6 ETCS, destacaría de alguna manera sobre las demás, considerándola necesaria para terminar el Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos.

## 10. Bibliografía

---

- Aschenbach JR, Steglich K, Gäbel G, Honscha KU. 2009. Expression of mRNA for glucose transport proteins in jejunum, liver, kidney and skeletal muscle of pigs. *J Physiol Biochem.*, 65(3): 251–266.
- Au A, Gupta A, Schembri P, Cheeseman CI. 2002. Rapid insertion of GLUT2 into the rat jejunal brush-border membrane promoted by glucagon-like peptide 2. *Biochem J.*, 367(Pt 1): 247–254.
- Augustin R. 2010. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*, 62(5): 315–333.
- Barrett K, Brooks H, Boitano S, Barman S. 2010. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23<sup>rd</sup> ed., MacGraw-Hill Companies. New York, NY, USA.
- BeMiller JN, Whistler RL. 2000. Carbohidratos. En: “*Química de los Alimentos*” 2<sup>o</sup> ed., 2000. Owen R. Fennema. Cap. 4. pp.187-267. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
- Bermúdez V, Bermúdez F, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E, Valdelamar L, Rodríguez M, Seyfi H, Amell A, Carrillo M, Silva C, Acosta A, Añez J, Andara C, Angulo V, Martins G. 2007. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(2): 76–86.
- Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI, Davidson NO. 1992. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *J Biol Chem.*, 267(21): 14523–14526.
- Castrejón V, Carbó R, Martínez M. 2007. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. *Revista de Educación Bioquímica (REB)*, 26(2): 49–57.
- Cheeseman C. 2008. GLUT7: a new intestinal facilitated hexose transporter. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 295(2): E238–E241.
- Concha II, Velásquez FV, Martínez JM, Angulo C, Droppelmann A, Reyes AM, Slebe JC, Vera JC, Golde DW. 1997. Human erythrocytes express GLUT5 and transport fructose. *Blood*, 89(11): 4190–4195.
- DeBosch BJ, Chi M, Moley KH. 2012. Glucose transporter 8 (GLUT8) regulates enterocyte fructose transport and global mammalian fructose utilization. *Endocrinology*, 153(9): 4181–4191.
- Díaz-Hernández DP, Burgos-Herrera LC. 2002. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? *Iatreia*, 15(3): 179–189.
- DiNicolantonio JJ, O’Keefe JH, Lucan SC. 2015. Added Fructose: a principal driver of type 2 diabetes mellitus and its consequences. *Mayo Clin Proc*, 90(3): 372–381.

- Doege H, Schürmann A, Bahrenberg G, Brauers A, Joost HG. 2000. GLUT8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity. *J Biol Chem.*, 275(21): 16275–16280.
- Drozdzowski LA, Thomson AB. 2006. Intestinal sugar transport. *World J Gastroenterol.*, 12(11): 1657–1670.
- Fornaguera, J. & Gómez, G., 2004. Bioquímica: La ciencia de la vida. Editorial Universidad Estatal a Distancia. 340 p. San José, Costa Rica.
- Galant AL, Kaufman RC, Wilson JD. 2015. Glucose: Detection and Analysis. *Food Chem.*, 188: 149–160.
- Geck P, Heinz E. 1989. Secondary active transport: Introductory remarks. *Kidney Int.*, 36(3): 334–341.
- Gil-Hernández A. 2010. *Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición*. 2º ed. Ed. Médica Panamericana, ed.. Madrid, España
- Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, Sass JO, Santer R. 2012. Fanconi-Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab.*, 105(3): 433–437.
- Hamilton KL, Butt AG. 2013. Glucose transport into everted sacs of the small intestine of mice. *Adv Physiol Educ*, 37(4): 415–426.
- Hediger MA, Ikeda T, Coady M, Gundersen CB, Wright EM. 1987. Expression of size-selected mRNA encoding the intestinal Na/glucose cotransporter in *Xenopus laevis* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 84(9): 2634–2637.
- Hernández M, Sastre A. 1999. *Tratado de nutrición*. Ediciones Días de Santos. Madrid, España
- Jones HF, Butler RN, Brooks DA. 2011. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 300(2): G202–G206.
- Jones HF, Butler RN, Brooks DA. 2011. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 300(2): G202–G206.
- Keller P, Zwicker E, Mantei N, Semenza G. 1992. The levels of lactase and of sucrase-isomaltase along the rabbit small intestine are regulated both at the mRNA level and post-translationally. *FEBS lett.*, 313(3): 265–269.
- Kellett GL, Brot-Laroche E, Mace OJ, Leturque A. 2008. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2. *Annu Rev Nutr.*, 28: 35–54.
- Kellett GL, Helliwell PA. 2000. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane. *Biochem J.*, 350(Pt 1): 155–162.
- Kellett GL. 2001. The facilitated component of intestinal glucose absorption. *J Physiol.*, 531(Pt 3): 585–595.

- Koeppen BM, Stanton BA. 2009. *Berne & Levy. Physiology*. 6<sup>th</sup> ed., Mosby Elsevier. Phyladelphia, PA, USA
- Laplane R, Polonovski C, Etienne M, Debray P, Lods J, Passrro B. 1962. L'intolerance aux sucres a transfert intestinal actif. *Arch Fr Pediatr.*, 19: 895–944.
- Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M, Stolarczyk E, Tobin V. 2005. The role of GLUT2 in dietary sugar handling. *J Physiol Biochem*, 61(4): 529–537.
- Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M. 2009. GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 296(5), pp.E985–E992.
- Levin RJ. 1994. Digestion and absorption of carbohydrates--from molecules and membranes to humans. *Am J Clin Nutr.*, 59(3 Suppl): 690S–698S.
- Li Q, Manolescu A, Ritzel M, Yao S, Slugoski M, Young JD, Chen XZ, Cheeseman CI. 2004. Cloning and functional characterization of the human GLUT7 isoform SLC2A7 from the small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 287(1):G236–G242.
- Lindquist B, Meeuwisse GW. 1962. Chronic diarrhoea caused by monosaccharide malabsorption. *Acta Paediatr.*, 51: 674–685.
- Loo DD, Wright EM, Zeuthen T. 2002. Water pumps. *J Physiol.*, 542(Pt 1): 53–60.
- Mace OJ, Affleck J, Patel N, Kellett GL. 2007. Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *J Physiol.*, 582(Pt 1): 379–392.
- Mueckler M, Thorens B. 2013. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.*, 34(2-3): 121–138.
- Naftalin RJ. 2008. Osmotic water transport with glucose in GLUT2 and SGLT. *Biophys J.*, 94(10), pp.3912–3923.
- Nelson DL, Cox MM. 2005. *Lehninger. Principios de Bioquímica*. 4<sup>a</sup> ed., Ediciones Omega. Barcelona, España
- Ouwendijk J, Peters WJ, te Morsche RH, van de Vorstenbosch RA, Ginsel LA, Naim HY, Fransen JA. 1998. Analysis of a naturally occurring mutation in sucrase-isomaltase: glutamine 1098 is not essential for transport to the surface of COS-1 cells. *Biochim Biophys Acta*, 1406(3): 299–306.
- Pascual JM. 2006. Síndromes hereditarios del transporte de glucosa. *Med Clin (Barc).*, 127(18): 709–714.
- Röder PV, Geillinger KE, Zietek TS, Thorens B, Koepsell H, Daniel H. 2014. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. *PLoS One*, 9(2): e89977
- Romero A, Gomez O, Terrado J, Mesonero JE. 2009. Expression of GLUT8 in mouse intestine: identification of alternative spliced variants. *J Cell Biochem.*, 106(6): 1068–1078.

- Santer R, Hillebrand G, Steinmann B, Schaub J. 2003. Intestinal glucose transport: evidence for a membrane traffic-based pathway in humans. *Gastroenterology*, 124(1): 34–39.
- Santer R, Steinmann B, Schaub J. 2002. Fanconi-Bickel syndrome--a congenital defect of facilitative glucose transport. *Curr Mol Med.*, 2(2): 213–227.
- Schneider AJ, Kinter WB, Stirling CE. 1966. Glucose-galactose malabsorption. Report of a case with autoradiographic studies of a mucosal biopsy. *N Engl J Med.*, 274(6): 305–312.
- Starr C, McMillan, B. 2007. *Human Biology*. 7<sup>th</sup> ed., Thomson Brooks/Cole, Inc. Belmont, CA, USA.
- Stümpel F, Burcelin R, Jungermann K, Thorens B. 2001. Normal kinetics of intestinal glucose absorption in the absence of GLUT2: evidence for a transport pathway requiring glucose phosphorylation and transfer into the endoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 98(20): 11330–11335.
- Tobin V, Le Gall M, Fioramonti X, Stolarczyk E, Blazquez AG, Klein C, Prigent M, Serradas P, Cuif MH, Magnan C, Leturque A, Brot-Laroche E. 2008. Insulin internalizes GLUT2 in the enterocytes of healthy but not insulin-resistant mice. *Diabetes*, 57(3): 555–562.
- Turk E, Zabel B, Mundlos S, Dyer J, Wright EM. 1991. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter. *Nature*, 350(6316): 354–356.
- Voet D, Voet JG, Pratt, CW. 2007. *Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular*. 2<sup>o</sup> ed. Ed. Médica Panamericana, ed., Buenos Aires, Argentina.
- Waller AP, George M, Kalyanasundaram A, Kang C, Periasamy M, Hu K, Lacombe VA. 2003. GLUT12 functions as a basal and insulin-independent glucose transporter in the heart. *Biochim Biophys Acta*, 1832(1):121-127.
- Wood IS, Trayhurn P. 2003. Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br J Nutr.*, 89(1): 3–9.
- Wright EM, Hirsch JR, Loo DD, Zampighi GA. 1997. Regulation of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporters. *J Exp Biol.*, 200(Pt 2): 287–293.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA, Turk E. 2004. Surprising versatility of Na<sup>+</sup>-glucose cotransporters: SLC5. *Physiology (Bethesda)*, 19: 370–376.
- Wright EM, Martín MG, Turk E. 2003. Intestinal absorption in health and disease — sugars. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 17(6): 943–956.
- Wright EM. 2013. Glucose transport families SLC5 and SLC50. *Mol Aspects Med.*, 34(2-3):183–196.